

3/7/5

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009848910

WPI Acc No: 94-128766/199416

New percutaneous absorption prepn. contg. aspirin - has adhesive layer comprising polyacrylic acid copolymer of poly(meth)acrylic acid alkyl ester and N-polyvinyl pyrrolidone

Patent Assignee: SEKISUI CHEM IND CO LTD (SEKI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 6072879	A	19940315	JP 93159011	A	19930629	A61K-031/60	199416 B

Priority Applications (No Type Date): JP 92172886 A 19920630

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 6072879	A		18			

Abstract (Basic): JP 6072879 A

New percutaneous absorption prepn. comprises aspirin as a drug, and an adhesive layer consisting of acrylic acid copolymer (tacky at ordinary temp.) of 1-18C (meth)acrylic acid alkyl ester (65-99 wt.%) and N-vinyl-2-pyrrolidone (1-35 wt.%).

Also new are (i) aspirin contg. percutaneous absorption prepn. comprising aspirin as a drug, and adhesive base layer consisting of 70-99.5 wt.% of copolymer (a) (tacky at ordinary temp.) by copolymerisation of 1-18C (meth)acrylic acid alkyl ester (65-99 wt.%) and N-vinyl-2-pyrrolidone (1-35 wt.%), and 0.5-30 wt.% of copolymer (b) by copolymerisation of 1-18C (meth)acrylic acid alkyl ester (40-80 wt.%) and (meth)acrylic acid (20-60 wt.%) (ii) aspirin contg. percutaneous absorption prepn. comprising aspirin as a drug, and 70-99.5 wt.% of (co)polymer (a') obtd. by (co)polymerisation of 1-18C (meth)acrylic acid alkyl ester, and 0.5-30 wt.% of copolymer (b) obtd. by copolymerisation of 1-18C (meth)acrylic acid alkylester (40-80wt.%) and (meth)acrylic acid (20-60 wt.%); (iii) aspirin contg. percutaneous absorption prepn. comprising acrylic copolymer (tacky at ordinary temp) obtd. by copolymerisation of 1-18C (meth)acrylic acid alkyl ester (87-99 wt.%) and (meth)acrylic acid (1-13 wt.%).

Pref. the adhesive base layer contains single polymer of N-vinyl-2-pyrrolidone, and the total amt. of N-vinyl-2-pyrrolidone used for copolymerisation and single polymerisation is 2-35 wt.%. Copolymer (a) is obtd. by copolymerisation of (meth)acrylic acid alkyl ester (70-95 wt.%) and N-vinyl-2-pyrrolidone (5-30 wt.%). Copolymer (b) is

selected from copolymer of methacrylic acid (11.5-15.5 wt%)-ethyl acrylate (88.5-84.5 wt.%), copolymer of methacrylic acid (38-52 wt%)-methyl methacrylate (48-62 wt.%) and copolymer of methacrylic acid (25-35 wt.%)-methyl methacrylate (65-75 wt.%). Pref. (a') is copolymer of 2-ethylhexyl methacrylate, 2-ethylhexyl acrylate and dodecyl methacrylate (wt. ratio is 100 : 50-30 : 5-30 pts.) The ratio of single polymer of N-vinyl-2-pyrrolidone to acrylic copolymer (100 wt. pts.) is pref. 1-54 wt. pts.

The prepn. pref. contains 1-30 wt.% of a cpd selected from aliphatic oxocarboxylic acid, aliphatic dicarboxylic acid, glycyrrhizin, (iso)ascorbic acid, thioglycol acid, tocopherol or their salts.

USE/ADVANTAGE - The prepn. is effective as an analgesic drug with minimum side effects, is easily applied, and has excellent prolonged activity as well as stable preservability.

Dwg. 0/3

Derwent Class: A14; A96; B05; B07; G03

International Patent Class (Main): A61K-031/60

International Patent Class (Additional): A61K-009/70; C09J-007/02

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-72879

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/60	A A H	9360-4C		
	A A G			
9/70	3 3 4	7038-4C		
	3 4 1	7038-4C		
	3 5 5	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数11(全 18 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-159011	(71)出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22)出願日	平成5年(1993)6月29日	(72)発明者	岡本 隆介 大阪府三島郡島本町百山2-2
(31)優先権主張番号	特願平4-172886	(72)発明者	福田 睦 大阪府三島郡島本町青葉3-2-8-405
(32)優先日	平4(1992)6月30日	(72)発明者	橋本 通有 大阪府高槻市八丁西町3-19
(33)優先権主張国	日本(JP)		

(54)【発明の名称】 アスピリン含有経皮吸収製剤

(57)【要約】

【構成】 支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収製剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル65～99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1～35重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有するアクリル系共重合体からなり、薬物がアスピリンである、アスピリン含有経皮吸収製剤である。

【効果】 鎮痛剤として、副作用が少なく、薬効持続性が優れ、かつ使い勝手がよく、保存安定性が良好なアスピリン含有経皮吸収製剤を提供することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収製剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル65～99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1～35重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有するアクリル系共重合体からなり、薬物がアスピリンである、アスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項2】 上記粘着基剤がさらにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を含有し、共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量がモノマーの全使用量に対し2～35重量%である、請求項1記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項3】 支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収製剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル65～99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1～35重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有する共重合体(a)70～99.5重量%と、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル40～80重量%と(メタ)アクリル酸20～60重量%を共重合させてなる共重合体(b)0.5～30重量%とからなるアクリル系共重合体組成物であり、薬物がアスピリンである、アスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項4】 共重合体(a)が、該(メタ)アクリル酸アルキルエステル70～95重量%とN-ビニル-2-ピロリドン5～30重量%とを共重合させてなるアクリル系共重合体からなる、請求項3記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項5】 共重合体(b)が、メタクリル酸11.5～15.5重量%-アクリル酸エチル88.5～84.5重量%・共重合体、メタクリル酸38～52重量%-メタクリル酸メチル48～62重量%・共重合体、メタクリル酸25～35重量%-メタクリル酸メチル65～75重量%・共重合体よりなる群から選ばれたものである、請求項3記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項6】 支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収製剤において、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを(共)重合体させてなり常温で粘着性を有する(共)重合体(a')70～99.5重量%と、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル40～80重量%と(メタ)アクリル酸20～60重量%を共重合させてなる共重合体(b)-0.5～30重量%とからなるアクリル系共重合体組成物であり、薬物がアスピリンである、アスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項7】 共重合体(a')が、メタクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸-2-エチルヘキシルとメタクリル酸ドデシルの共重合体(重量割合で100部：5

～30部：5～30部)である、請求項6記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項8】 共重合体(b)が、メタクリル酸11.5～15.5重量%-アクリル酸エチル84.5～88.5重量%・共重合体、メタクリル酸38～52重量%-メタクリル酸メチル48～62重量%・共重合体、メタクリル酸25～35重量%-メタクリル酸メチル65～75重量%・共重合体よりなる群から選ばれたものである、請求項6記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

10 【請求項9】 支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収製剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル87～99重量%と(メタ)アクリル酸1～13重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有するアクリル系共重合体からなり、薬物がアスピリンである、アスピリン含有経皮吸収製剤。

20 【請求項10】 上記粘着基剤がさらに該アクリル系共重合体100重量部に対しN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を1～54重量部含有する、請求項9記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【請求項11】 上記粘着基剤がさらに、脂肪族オキシ酸、脂肪族ジカルボン酸、グリチルリチン酸、(イソ)アスコルビン酸、チオグリコール酸、トコフェロールもしくはその誘導体および没食子酸プロピルよりなる群から選ばれ、かつ生体膜学的に許容される少なくとも1つの化合物1～30重量%を含有する、請求項1～10のうちの1記載のアスピリン含有経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30 【産業上の利用分野】この発明は、アスピリンを含有した経皮吸収製剤に関するものであり、より詳細には粘着基剤の改良によりアスピリンの保存安定性を向上せしめた経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アスピリンすなわちアセチルサリチル酸は、これが発見されてほぼ1世紀になるが、今日でも代表的な非ステロイド系消炎鎮痛薬の一つとして医療機関用、一般家庭用を問わず広く用いられている。現在、アスピリン製剤は内服剤と坐剤の剤形で上市されているが、これらの製剤はいずれも全身性の鎮痛解熱剤であり、特に前者の場合は、副作用の1つである消化管障害が無視できない問題となっている。また、これらの製剤は、一般に薬効の持続性を確保するために、1日2～3回の投与を行わなければならない、煩わしさを伴う。このような問題点から、副作用が少なく、かつ薬効持続性を有するアスピリン含有経皮吸収剤の開発が重要な意義を持つ。

【0003】アスピリンの経皮、経粘膜吸収を企画したものととして下記のものが挙げられる。USP4640689にはイオントフォoresisによるアスピリンの経皮吸

収装置が記載されている。USP4885287にはアスピリン水溶液、懸濁液、ゲルもしくは軟膏の鼻粘膜投与について記載されている。EP0114125A2

(USP4460368)には薬物貯蔵槽と薬物透過膜と粘着テープとからなる薬物経皮吸収装置にアスピリン水溶液を充填し、アスピリンを経皮吸収せしめる装置について記載されている。EP0162239A1 (USP4948588)にはグリセロール、ポリグリセロールもしくはアルコールから選ばれる吸収促進剤と、それを用いたアスピリン含有座剤について記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このようにアスピリンの経皮、経粘膜投与に関する試みは従来からなされてきたが、これらの先行技術は、実用に耐え得る有効なアスピリン経皮、経粘膜剤としてははなはだ不十分である。すなわち、アスピリンは極めて加水分解され易く、かつこれらの経皮、経粘膜吸収剤においてアスピリンの一部もしくは全量が溶解型で含有されているので、このような剤型では実用的な安定性確保が大きな課題となる。しかし、上記先行技術ではこの安定性確保に関する検討は全くなされていない。

【0005】アスピリンの安定性の見地から考えると自由水の多い水溶液は極めて不利であり、座剤、軟膏剤、ゲル剤もしくはテープ剤などの剤型が有利である。しかし座剤は適用部位が直腸に限定され、軟膏剤やゲル剤は鼻粘膜投与などでは有効な剤型であるが、経皮投与では塗布した製剤が衣服に付着してこれを汚したり、投与量が均一でなくなったり、ベタベタ感があるなど使用上の不具合が多い。従ってアスピリンの経皮投与においては、適用しやすく、かつ安定性を確保しやすい点からテープ剤が適当であるが、さらに実用上の安定性を確保するための手段を講じる必要がある。

【0006】この発明は上記の如き実情に鑑みてなされたもので、その目的は、副作用が少なく、薬効持続性が優れ、かつ使い勝手がよく、保存安定性が良好なアスピリン含有経皮吸収剤を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】この発明は上記課題を解決すべく工夫されたもので、粘着基剤として特定の物質を用いることによりアスピリンの保存安定性を向上させることができるという知見を得て完成されたものである。

【0008】すなわち、この発明による第1のアスピリン含有経皮吸収剤は、支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル65~99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1~35重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有するアクリル系共重合体からなり、薬物がアスピリンであるものである。

【0009】第1のアスピリン含有経皮吸収剤は、上記粘着基剤がさらにN-ビニル-2-ピロリドンの単体重合体を含有し、共重合および単体重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量がモノマーの全使用量に対し2~35重量%であるものであってもよい。

【0010】この発明による第2のアスピリン含有経皮吸収剤は、支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル65~99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1~35重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有する共重合体(a)70~99.5重量%と、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル40~80重量%と(メタ)アクリル酸20~60重量%を共重合させてなる共重合体(b)0.5~30重量%とからなるアクリル系共重合体組成物であり、薬物がアスピリンであるものである。

【0011】この発明による第3のアスピリン含有経皮吸収剤は、支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収剤において、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを(共)重合体させてなり常温で粘着性を有する(共)重合体(a')70~99.5重量%と、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル40~80重量%と(メタ)アクリル酸20~60重量%を共重合させてなる共重合体(b)0.5~30重量%とからなるアクリル系共重合体組成物であり、薬物がアスピリンであるものである。

【0012】この発明による第4のアスピリン含有経皮吸収剤は、支持体上に、薬物を含有した粘着基剤層が設けられている経皮吸収剤において、粘着基剤が、アルキル基の炭素数1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル87~99重量%と(メタ)アクリル酸1~13重量%とを共重合させてなり常温で粘着性を有するアクリル系共重合体からなり、薬物がアスピリンであるものである。

【0013】第4のアスピリン含有経皮吸収剤は、上記粘着基剤がさらに該アクリル系共重合体100重量部に対しN-ビニル-2-ピロリドンの単体重合体を1~54重量部含有するものであってもよい。

【0014】この発明による第1~4のアスピリン含有経皮吸収剤は、上記粘着基剤がさらに、脂肪族オキシ酸、脂肪族ジカルボン酸、グリチルリチン酸、(イソ)アスコルビン酸、チオグリコール酸、トコフェロールもしくはその誘導体および没食子酸よりなる群から選ばれ、かつ生体膜学的に許容される少なくとも1つの化合物1~30重量%を含有するものであってもよい。これらの化合物は、アスピリンの保存安定効果を示す。

【0015】この発明による経皮吸収剤の構成成分および製造法について詳述する。

【0016】a) 粘着基剤

(1) この発明による第1の経皮吸収製剤のアクリル系共重合体用の(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、炭素数1~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られたエステルである。

【0017】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、
10 アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、メタクリル酸ドデシルなどが例示される。

【0018】N-ビニル-2-ピロリドンに官能性モノマーとして上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと
20 共重合させられる。

【0019】共重合に供される全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は65~99重量%、好ましくは70~95重量%であり、ビニルピロリドンの割合は1~35重量%、好ましくは5~30重量%である。全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が65重量%未満であると(ビニルピロリドンの割合が35重量%を越えると)、粘着基剤の粘着性が不足し、逆に(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が99重量%を越えると(ビニルピロリドンの割合が1重量%未満であると)、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されない。

【0020】共重合体は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニル-2-ピロリドンの他に、別の官能性モノマーを49重量%以下の範囲で共重合したものでもあり得る。

【0021】別の官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、その他の共重合可能なモノマーが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル
40 (メタ)アクリレートなどが例示される。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジェチルアクリルアミドなどの(メタ)アクリルアミド、N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミドなどのN-アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレートなどが例示さ

れる。その他の共重合可能なモノマーとしては、酢酸ビニル、ビニルアルコール、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなども使用できる。

【0022】アクリル系共重合体の調製において、場合により多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重合されることもある。この多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消せられる。しかも、この多官能性モノマーの添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどが例示されるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを反応させて得られるジ(メタ)アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを反応させて得られるジ(メタ)アクリレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート；およびペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アクリレートが例示される。これら多官能性モノマーは2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0023】多官能性モノマーは共重合体の調製に用いられる多官能性モノマー以外のモノマー100重量部に対し0.005~0.5重量部の割合で使用される。多官能性モノマーの含有量が0.005重量部未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また0.5重量部を超えると重合により得られるアクリル系共重合体がゲル化を起こし易く、アスピリンの拡散・放出にも好ましくない影響が現われる。

【0024】第1の経皮吸収製剤の粘着基剤には、さらにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を含むこともある。この場合、共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量がモノマーの全使用量に対し2~35重量%、好ましくは5~30重量%である。

【0025】第1の経皮吸収製剤の粘着基剤を構成する共重合体の代表例は、アクリル酸2-エチルヘキシル65~99重量%とN-ビニル-2-ピロリドン1~35重量%の共重合体である。

【0026】(2) この発明による第2の経皮吸収製剤の共重合体(a)は、第1の経皮吸収製剤の共重合体と同じものである。

【0027】他方、共重合体(b)は、アスピリンの保存

安定化効果を示すと共に、アスピリンの放出性を向上させて、十分な血中濃度を確保する作用を有する。共重合体(b)の調製に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、やはり炭素数1~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られたエステルであり、第1の経皮吸収製剤の共重合体用の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと同じ化合物が例示される。

【0028】共重合体(b)の調製に用いられる全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は40~80重量%、(メタ)アクリル酸の割合は20~60重量%である。全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が40重量%未満であると(メタ)アクリル酸の割合が60重量%を越えると)、共重合体(a)と共重合体(b)の相溶性が悪くなり、逆に(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が80重量%を越えると(メタ)アクリル酸の割合が20重量%未満であると)、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されない。

【0029】共重合体(b)の具体例としては、メタクリル酸11.5~15.5重量%-アクリル酸エチル84.5~88.5重量%・共重合体(オイドラギットL30D-55、L100-55、レーム・ファルマ社(Rohm Pharma GmbH)製)、メタクリル酸38~52重量%-メタクリル酸メチル48~62重量%・共重合体(オイドラギットL100、レーム・ファルマ社製)、メタクリル酸25~35重量%-メタクリル酸メチル65~75重量%・共重合体(オイドラギットS100、レーム・ファルマ社製)などが例示される。

【0030】共重合体(a)と共重合体(b)の配合割合は、共重合体(a)70~99.5重量%、好ましくは80~99重量%に対し、共重合体(b)0.5~30重量%、好ましくは1~20重量%である。

【0031】共重合体(a)の割合が70重量%未満であると(共重合体(b)の割合が30重量%を越えると)、粘着基剤層の粘着性が不足し、逆に共重合体(a)の割合が99.5重量%を越えると(共重合体(b)の割合が0.5重量%未満であると)、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されない。

【0032】(3) この発明による第3の経皮吸収製剤のアクリル系(共)重合体(a')の調製に用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、やはり炭素数1~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られたエステルであり、第1の経皮吸収製剤の共重合体用の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと同じ化合物が例示される。

【0033】アクリル系(共)重合体(a')の代表例は、メタクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸-2-エチルヘキシルとメタクリル酸ドデシルの共重合体(重量割合で100部:5~30部:5~30部)である。

【0034】アクリル系(共)重合体の調製において、

第1の経皮吸収製剤の共重合体の場合と同じ目的で、必要により多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重合されることもある。この多官能性モノマーとしては、第1の経皮吸収製剤の共重合体の調製の際に用いられるものと同じ化合物が例示され、添加量も同じである。

【0035】他方、共重合体(b)は、第2の経皮吸収製剤の共重合体(b)と同じものである。

【0036】共重合体(a')と共重合体(b)の配合割合は、共重合体(a')70~99.5重量%、好ましくは80~99重量%に対し、共重合体(b)0.5~30重量%、好ましくは1~20重量%である。

【0037】共重合体(a')の割合が70重量%未満であると(共重合体(b)の割合が30重量%を越えると)、粘着基剤層の粘着性が不足し、逆に共重合体(a')の割合が99.5重量%を越えると(共重合体(b)の割合が0.5重量%未満であると)、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されない。

【0038】(4) この発明による第4の経皮吸収製剤のアクリル系共重合体の(メタ)アクリル酸アルキルエステルは、やはり炭素数1~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られたエステルであり、第1の経皮吸収製剤の共重合体用の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと同じ化合物が例示される。

【0039】(メタ)アクリル酸は官能性モノマーとして上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合させられる。

【0040】共重合に供される全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は87~99重量%、好ましくは90~96重量%であり、(メタ)アクリル酸の割合は1~13重量%、好ましくは4~10重量%である。全モノマー中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が87重量%未満であると(メタ)アクリル酸の割合が13重量%を越えると)、もしくは、(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合が99重量%を越えると(メタ)アクリル酸の割合が1重量%未満であると)、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されない。

【0041】アクリル系共重合体にはさらに場合によっては多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重合される。この多官能性モノマーについても、第1の経皮吸収製剤についての説明で述べたものと同じ化合物が例示され、同じ添加量で使用される。

【0042】第4の経皮吸収製剤の上記粘着基剤には、さらにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を含有させることもある。この場合、該単独重合体の含有量はアクリル系共重合体100重量部に対し1~54重量部、好ましくは5.3~43重量部である。N-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体の含有量がアクリル系共重合体100重量部に対し1重量部未満であると、やは

りアスピリンの保存安定効果が期待できない。また、N-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体の含有量が54重量部を越えると、粘着基剤の粘着性が不足する。

【0043】この発明による第1~4のアスピリン含有経皮吸収製剤において、アスピリンの保存安定用に粘着基剤に含ませられる化合物のうち、脂肪族オキシ酸としては、グリコール酸、乳酸、 α -オキシ酪酸、グリセリン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸などが例示され、脂肪族ジカルボン酸としては、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバチン酸などの飽和脂肪族ジカルボン酸や、フマル酸などの不飽和脂肪族ジカルボン酸が例示される。トコフェロールもしくはその誘導体としては、 α -トコフェロール、酢酸-d1- α -トコフェロールなどが例示される。

【0044】該保存安定用化合物は、生体膜学的すなわち皮膚学のおよび粘膜学的に許容されるものでなければならない。

【0045】該保存安定用化合物の含有量は、1~30重量%、好ましくは1~20重量%、さらに好ましくは1~15重量%である。該化合物の含有量が1重量%未満であると、アスピリンの保存安定効果が十分に発揮されず、逆に30重量%を越えると、共重合体の内部凝集力が著しく低下し、剥離時に皮膚に糊残り現象が生じる上に粘着性が低下する。

【0046】第1~4の経皮吸収製剤において、粘着基剤には、場合によって粘着性の調整のために粘着性付与剤を配合してもよい。粘着性付与剤の例としては、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂などが挙げられ、好ましくは水添ロジンエステルなどのロジン系樹脂が用いられる。また、上記粘着基剤中には、可塑剤；充填剤；老化防止剤などの配合剤が場合によっては添加される。

【0047】アクリル系（共）重合体を調製するには、通常、重合開始剤の存在下に所要のモノマーの溶液重合を行う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。

【0048】b) 薬物

この発明による経皮吸収製剤に使用される薬物は、非ステロイド系消炎鎮痛薬の一つであるアスピリンである。

【0049】アスピリンの含有量は、粘着剤層中に好ましくは1~30重量%である。含有量が30重量%より多いと、アスピリンが粘着剤層中に析出したり、常温での粘着剤層の粘着性が不十分になったりする。また、含有量が1%より少ないと有効な消炎鎮痛効果が十分に発揮されない。

【0050】c) 支持体

本経皮吸収製剤の支持体としては、柔軟であるが経皮吸

収製剤に自己支持性を付与するものが使用される。支持体の素材としては、アスピリンに対する親和性を有さないものであればよく、具体的には、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示される。これら素材はたとえば単層のシートないしフィルムや2枚以上の積層体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布、紙として使用してもよい。上記素材よりなる支持体の中で、製造が容易であり、かつ皮膚面に対して適度な追従性を有することから、特にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みはアスピリンの含有量などにより異なるが、通常は10~200 μ m、好ましくは20~100 μ mである。

【0051】また、支持体と粘着基剤層との接着性を良好ならしめるために、支持体にコロナ処理、プラズマ放電処理を施したり、アンカーコート剤を塗布することもある。

【0052】d) 剥離紙

経皮吸収製剤は、使用時までその粘着基剤層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、これは限定的なものではない。剥離紙の厚みは通常500 μ m以下、好ましくは20~200 μ mである。

【0053】e) 調製法

30 この発明による経皮吸収製剤の製法としては、通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもホットメルト塗工法、エマルジョン塗工法、電子線架橋による方法などが用いられる。

【0054】この発明による経皮吸収製剤を溶剤塗工法で製造するには、たとえば、粘着基剤、薬物、さらに場合によっては各種の配合剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み10~200 μ mの粘着基剤層を形成する。この粘着基剤層を保護用の剥離紙に密着させ、目的の経皮吸収製剤を得る。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた粘着基剤層を支持体に密着させてもよい。

【0055】この発明による経皮吸収製剤をホットメルト法で調製するには、たとえば、粘着基剤、薬物、さらに場合によっては各種の配合剤を加熱融解した後混合させ、得られた熔融液を支持体表面に直接塗布し、冷却固化させ、粘着剤層を形成させる。この粘着剤層を保護用の剥離紙に密着させ、目的の経皮吸収製剤を得る。また、この熔融液を剥離紙上に塗布し、冷却固化後に得ら

れた粘着剤層を支持体に密着させてもよい。

【0056】粘着基剤層の厚みは使用目的により異なるが、通常、10～200 μ mの範囲である。この厚みが10 μ mを下回ると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。厚みが200 μ mを上回ると支持体付近の粘着基剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

【0057】

【実施例】つぎに、この発明を具体的に説明するために、この発明の一例を示す実施例およびこれとの比較を示す比較例をいくつか挙げ、さらに得られた各製剤の性能試験結果を示す。

【0058】なお、実施例1～6および比較例1～3は第1の経皮吸収製剤に対応し、実施例7～10、34～36および比較例4～7、16は第2の経皮吸収製剤に対応し、実施例11～17および比較例8～11は第4の経皮吸収製剤に対応し、実施例18～33および比較例12～15はアスピリンの保存安定用化合物を添加した製剤に対応し、実施例37～43および比較例17～19は第3の経皮吸収製剤に対応する。

【0059】(a) 経皮吸収製剤の製造

実施例1

i) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%(225g)と、N-ビニル-2-ピロリドン10重量%(25g)をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル250gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86gを数回に分けて添加した。

【0060】かくして、固形分濃度37重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

【0061】ii) 薬物配合塗工液の調製

上記アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液に薬物アスピリンを、全固形分中濃度が15重量%になるように溶解させ、薬物配合塗工液を調製した。

【0062】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ35 μ mのポリエチレンテレフタレート(PET)フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、工程ii)の薬物配合塗工液を塗布した後、60℃で30分間乾燥し、厚さ80 μ mの粘着基剤層を形成した。ついで、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニルの共重合体(PET-EVA)フィルムをラミネートしてなる厚さ35 μ mの支持体のPETフィルム側に上記粘着基剤層を密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

【0063】実施例2

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン20重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0064】実施例3

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル70重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン30重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

10 【0065】実施例4

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン5重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体(BASF社製、コリドンK-25)を5.6重量部添加した(共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量はモノマーの全使用量に対し10重量%である)。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

20

【0066】実施例5

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン5重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体(BASF社製、コリドンK-25)を18.8重量部添加した(共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量はモノマーの全使用量に対し20重量%である)。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

30

【0067】実施例6

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン5重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を35.7重量部添加した(共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量はモノマーの全使用量に対し30重量%である)。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

40

【0068】比較例1

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシルのみを用いて重合反応を行った以外は、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0069】比較例2

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル60重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン40重量%を用いて重合反応を行った以外は、実施例1と

50

同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0070】比較例3

実施例1の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン5重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニル-2-ピロリドンの単独重合体を58.3重量部添加した(共重合および単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量はモノマーの全使用量に対し40重量%である)。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例1と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0071】実施例7

i) アクリル系粘着基剤の調製

a) アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%(22.5g)と、N-ビニル-2-ピロリドン10重量%(2.5g)をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル250gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86gを数回に分けて添加した。かくして、固形分濃度37重量%を有する共重合体(a-1)の酢酸エチル溶液を得た。

b) また、メタクリル酸メチル75重量%(187.5g)と、メタクリル酸25重量%(62.5g)をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル250gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86gを数回に分けて添加した。かくして、固形分濃度37重量%を有する共重合体(b-1)の酢酸エチル溶液を得た。

c) ついで、共重合体(a-1)の酢酸エチル溶液と、共重合体(b-1)の酢酸エチル溶液とを、各固形分換算値で、共重合体(a-1)が75重量%、共重合体(b-1)が25重量%になるように、均一に混合した。こうして、アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液(c)を得た。

【0072】ii) 薬物配合塗工液の調製

上記アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液(c)に薬物アスピリンを、全固形分中濃度が1-5重量%になるように溶解させ、薬物配合塗工液を調製した。

【0073】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ35μmのポリエチレンテレフタレート(PET)フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、工程ii)の薬物配合塗工液を塗布した後、60℃で30分間乾燥

し、厚さ80μmの粘着基剤層を形成した。ついで、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニルの共重合体(PET-EVA)フィルムをラミネートしてなる厚さ35μmの支持体のPETフィルム側に上記粘着基剤層を密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

【0074】実施例8

工程i)のa)において、アクリル酸ブチル75重量%と、N-ビニル-2-ピロリドン25重量%を用いて共重合体(a-2)の酢酸エチル溶液を得、工程i)のc)において、共重合体(a-2)の溶液と共重合体(b-1)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-2)が80重量%、共重合体(b-1)が20重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0075】実施例9

工程i)のb)において、メタクリル酸メチル60重量%と、メタクリル酸40重量%を用いて共重合体(b-2)の酢酸エチル溶液を得、工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と共重合体(b-2)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-1)が85重量%、共重合体(b-2)が15重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0076】実施例10

工程i)のc)において、共重合体(a-2)の溶液と、共重合体(b-2)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-2)が90重量%、共重合体(b-2)が10重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0077】比較例4

工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と、共重合体(b-1)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-1)が60重量%、共重合体(b-1)が40重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0078】比較例5

工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と、共重合体(b-2)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-1)が99.8重量%、共重合体(b-2)が0.2重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0079】比較例6

工程i)のc)において、共重合体(a-2)の溶液と、共重合体(b-2)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-2)が99.8重量%、共重合体(b-2)が0.2重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0080】比較例7

工程i)のc)において、共重合体(b-1)のみからなるアクリル系粘着基剤を調製した以外は、実施例7と同様

の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0081】実施例11

i) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量% (237.5g) と、アクリル酸5重量% (12.5g) をセバブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル250gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86gを数回に分けて添加した。

【0082】かくして、固形分濃度37重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

【0083】ii) 薬物配合塗工液の調製

上記アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液に薬物アスピリンを、全固形分中濃度が15重量%になるように溶解させ、薬物配合塗工液を調製した。

【0084】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ35μmのポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、工程ii)の薬物配合塗工液を塗布した後、60℃で30分間乾燥し、厚さ80μmの粘着基剤層を形成した。ついで、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニルの共重合体 (PET-EVA) フィルムをラミネートしてなる厚さ35μmの支持体のPETフィルム側に上記粘着基剤層を密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

【0085】実施例12

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、アクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0086】実施例13

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル95重量%と、メタクリル酸5重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0087】実施例14

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、メタクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0088】実施例15

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、アクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニルー2-ピロリドンの単独重合体 (BASF社製、コリドンK

-25) を11重量部添加した。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0089】実施例16

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、メタクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニルー2-ピロリドンの単独重合体 (BASF社製、コリドンK-25) を25重量部添加した。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0090】実施例17

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、アクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニルー2-ピロリドンの単独重合体 (BASF社製、コリドンK-25) を43重量部添加した。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0091】比較例8

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシルのみを用いて重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0092】比較例9

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル85重量%と、アクリル酸15重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0093】比較例10

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル85重量%と、メタクリル酸15重量%を用いて共重合反応を行った以外は、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0094】比較例11

実施例11の工程i)において、アクリル酸-2-エチルヘキシル90重量%と、アクリル酸10重量%を用いて共重合反応を行った。ついで、得られた共重合体を固形分換算値で100重量部取り、これにN-ビニルー2-ピロリドンの単独重合体 (BASF社製、コリドンK-25) を67重量部添加した。こうして得られた粘着基剤を用いて、実施例11と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0095】実施例18

i) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル75重量% (187.5g) と、N-ビニルー2-ピロリドン25重量% (62.5g) をセバブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル25

0 gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1 gを酢酸エチル100 mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86 gを数回に分けて添加した。

【0096】かくして、固形分濃度37重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

【0097】ii) 薬物配合塗工液の調製

上記アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液に酒石酸および薬物アスピリンを、全固形分中の酒石酸および薬物アスピリンの濃度がそれぞれ2重量%および15重量%になるように溶解させ、薬物配合塗工液を調製した。

【0098】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ35 μmのポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、工程ii)の薬物配合塗工液を塗布した後、60℃で30分間乾燥し、厚さ80 μmの粘着基剤層を形成した。ついで、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニルの共重合体 (PET-EVA) フィルムをラミネートしてなる厚さ35 μmの支持体のPETフィルム側に上記粘着基剤層を密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

【0099】実施例19

実施例18の工程ii)において、有機酸として酒石酸を、全固形分中の濃度が10重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0100】実施例20

実施例18の工程ii)において、有機酸として酒石酸を、全固形分中の濃度が25重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0101】実施例21

実施例18の工程ii)において、有機酸としてコハク酸を、全固形分中の濃度が10重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0102】実施例22

実施例18の工程ii)において、有機酸としてクエン酸を、全固形分中の濃度が10重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0103】実施例23

実施例18の工程ii)において、有機酸として乳酸を、全固形分中の濃度が15重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0104】実施例24

実施例18の工程ii)において、有機酸としてリンゴ酸

を、全固形分中の濃度が20重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0105】実施例25

実施例18の工程ii)において、有機酸としてグリチルリチン酸を、全固形分中の濃度が25重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例26

10 実施例18の工程ii)において、有機酸としてアスコルビン酸を、全固形分中の濃度が2重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例27

実施例18の工程ii)において、有機酸としてアスコルビン酸を、全固形分中の濃度が15重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例28

20 実施例18の工程ii)において、有機酸としてアスコルビン酸を、全固形分中の濃度が20重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例29

実施例18の工程ii)において、有機酸としてアスコルビン酸を、全固形分中の濃度が25重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例30

30 実施例18の工程ii)において、有機酸としてクエン酸を、全固形分中の濃度が15重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0106】実施例31

実施例18の工程ii)において、有機酸としてチオグリコール酸を、全固形分中の濃度が20重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0107】比較例12

40 実施例18の工程ii)において、有機酸として酒石酸を、全固形分中の濃度が40重量%になるように溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0108】比較例13

実施例18の工程ii)において、有機酸を添加しない以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0109】比較例14

実施例18の工程ii)において、有機酸としてアスコルビン酸を、全固形分中の濃度が40重量%になるように

溶解させた以外は、実施例18と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

実施例32

i) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル75重量% (187.5g) と、N-ビニル-2-ピロリドン25重量% (62.5g) をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が50重量%となるように酢酸エチル250gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下に80℃に加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイル1gを酢酸エチル100mlに溶解してなる溶液を逐次少量ずつ添加し、8時間かけて共重合反応を行った。なお、この重合反応中、粘度が過度に上昇するのを防止するために、酢酸エチル86gを数回に分けて添加した。

【0110】かくして、固形分濃度37重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

【0111】ii) 薬物配合塗工液の調製

上記アクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液にα-トコフェロールおよび薬物アスピリンを、全固形分中のα-トコフェロールおよび薬物アスピリンの濃度がそれぞれ10重量%および15重量%になるように溶解させ、薬物配合塗工液を調製した。

【0112】iii) 経皮吸収製剤の調製

厚さ35μmのポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムをシリコン処理してなる剥離紙上に、工程ii)の薬物配合塗工液を塗布した後、60℃で30分間乾燥し、厚さ80μmの粘着基剤層を形成した。ついで、PETフィルムとエチレン-酢酸ビニルの共重合体 (PET-EVA) フィルムをラミネートしてなる厚さ35μmの支持体のPETフィルム側に上記粘着基剤層を密着させた。かくして、テープ状の経皮吸収製剤を調製した。

【0113】実施例33

実施例32の工程ii)において、α-トコフェロールの代わりに没食子酸プロピルを、全固形分中の濃度が25重量%になるように溶解させた以外は、実施例32と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0114】比較例15

実施例32の工程ii)において、α-トコフェロールを添加しない以外は、実施例32と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0115】実施例34

工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と、共重合体(b-1)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-1)が95重量%、共重合体(b-1)が5重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0116】実施例35

工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と、共重合体(b-1)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-

1)が98重量%、共重合体(b-1)が2重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0117】実施例36

工程i)のc)において、共重合体(a-1)の溶液と、共重合体(b-2)の溶液を、各固形分換算値で共重合体(a-1)が99重量%、共重合体(b-2)が1重量%になるように、混合した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

10 【0118】比較例16

実施例1の工程i)において、共重合体(b-2)のみからなるアクリル系粘着基剤を調製した以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0119】実施例37

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例7と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

20 【0120】実施例38

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例8と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0121】実施例39

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例9と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0122】実施例40

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例10と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0123】実施例41

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例34と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0124】実施例42

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘ

キシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例35と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0125】実施例43

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、実施例36と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0126】比較例17

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、比較例4と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0127】比較例18

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、比較例5と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0128】比較例19

工程i)のa)において、メタクリル酸-2-エチルヘキシル80重量%、アクリル酸-2-エチルヘキシル10重量%およびメタクリル酸ドデシル10重量%を用いて共重合体の酢酸エチル溶液を得、これを共重合体(a')として用いたこと以外は、比較例6と同様の操作によって経皮吸収製剤を調製した。

【0129】(b) 経皮吸収製剤の性能評価

実施例および比較例で得られた各経皮吸収製剤について、下記の項目における性能を評価した。

【0130】i) 粘着基剤層中の薬物の定量

粘着基剤層中の薬物アスピリンの定量は下記の方法で行った。すなわち、3.14cm²の円形テープ状の経皮吸収製剤を、剥離紙の除去後、内部標準物質として一定量のパラヒドロキシ安息香酸エチルを含むテトラヒドロフラン5mlに浸漬し、その粘着基剤層を溶解させた。この溶液にイソプロパノール・水混液(1:1)を50ml加え、粘着基剤を沈殿させた。この液の上清を採取し、高速液体クロマトグラフィーを用いて、内部標準法により粘着基剤層中のアスピリンを定量した。

【0131】ii) 経皮吸収製剤の保存安定性

3.14cm²の円形テープ状の経皮吸収製剤を、剥離紙を除去せずに、シリカゲル封入袋(山仁薬品社製、ドライヤーン、2g)と共にアルミニウム包材(藤森工業

社製、ベツトニウム、厚み74μm)に封入し、60℃の恒温槽中に7日間置いた。その後、7日後の粘着基剤層中のアスピリンを定量した。経皮吸収製剤の粘着基剤層中のアスピリン初期含量に対する7日後のアスピリン残存率を、60℃における経皮吸収製剤の保存安定性とした。

【0132】また、第4の経皮吸収製剤について、アクリル酸含量と残存率の関係を図1に示し、メタクリル酸含量と残存率の関係を図2に示す。

10 【0133】iii) 経皮吸収製剤の凝集力

JIS Z 0237-1980に準拠し、各製剤の保持力を測定することにより、凝集力を評価した。試験の繰返し数は3とし、その平均保持力を求めた。本方法において、皮膚への貼付に際して十分な凝集力を持つものは、保持力として約20分以上を示す。よって60分以上の場合、測定を省略し、>60と記した。

【0134】iv) 経皮吸収製剤の粘着性

3.14cm²の円形テープ状の経皮吸収製剤を、剥離紙の除去後、5人の自発的被験者(健康人、男性)の上腕内側部に貼付し、剥離時の抵抗力および剥離後の皮膚への糊残りなどについて官能試験を行った。試験結果を表1~5にそれぞれ示す。

20 【0135】表中、○は剥離時に十分な抵抗力がある、△は剥離時の抵抗力が不十分である、×は剥離時の抵抗力がないか、もしくは糊残りが生じる、をそれぞれ意味する。

【0136】v) マウスの皮膚透過性

下記の手法によりマウスの摘出皮膚に対する薬物アスピリンの透過性試験を行った。

30 【0137】まず、添付図3に示すFranz タイプの拡散セル(1)を準備した。拡散セル(1)は、下側の有底円筒状のレセプター槽(2)と、これの上に配置された有底円筒状のドナー槽(3)とからなる。ドナー槽(3)の底壁中央には開口部(4)が設けられ、またドナー槽(3)の下端およびレセプター槽(2)の上端にはそれぞれ上側フランジ(5)および下側フランジ(6)が設けられている。そして、上側フランジ(5)と下側フランジ(6)を対向状に重ね合わせることによって、ドナー槽(3)とレセプター槽(2)が気密状にかつ同心状に積み重ねられている。レセプター槽(2)にはその側部に側方突出状のサンプリング口(7)が取り付けられ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が入れてある。

【0138】ヘアレスマウス(8週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、ただちに背部皮膚を剥離して皮下脂肪と筋層を除去し、約5cm×5cmの摘出皮膚片を得た。この皮膚片(8)を拡散セル(1)の上側フランジ(5)と下側フランジ(6)の間に挟着して、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。

50 【0139】面積3.14cm²に打ち抜いた円形テープ状の経皮吸収製剤試験片(10)を皮膚片(8)の上面に貼

付した。

【0140】レセプター槽(2)には、pH7.2のリン酸緩衝液からなるレセプター液を満した。

【0141】ついで、拡散セル(1)を温度37℃に保たれた恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行った。試験開始から24時間後に、サンプリング口(7)からレセプター液を採取し、採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ*

*法により測定した。試験片の数は製剤毎にそれぞれ3片ずつとした。こうして、試験片1cm²当たりの薬物アスピリンの透過量を測定した。

【0142】以上の測定の結果を、表1～5にそれぞれ示す。

【0143】

【表1】

	全ビニルピロ リドン含量*1 (重量%)	ポリビニルピロ リドン添加量*2 (重量部)	残存率 (%)	凝集力 (分)	粘着性	皮膚透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例1	10	0	72.0	30.7	○	235
実施例2	20	0	74.2	45.4	○	242
実施例3	30	0	63.0	57.9	○	227
実施例4	10	5.6	71.0	31.8	○	238
実施例5	20	18.8	73.6	24.5	○	239
実施例6	30	35.7	62.6	22.0	○	246
比較例1	0	0	39.5	>60	○	220
比較例2	40	0	46.5	11.3	×	248
比較例3	40	58	44.4	7.8	×	220

*1: モノマーの全使用量に対する、共重合および/または単独重合に用いられたN-ビニル-2-ピロリドンの全量の割合を表す。

*2: 共重合体100重量部に対する、ビニルピロリドンの単独重合体の添加量を表す。

【表2】

	共 重 合 体 a / b (重量%)	残存率 (%)	凝集力 (分)	粘着性	皮膚透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 7	75 / 25	79.3	24.3	○	226
実施例 8	80 / 20	78.6	30.9	○	268
実施例 9	85 / 15	80.0	38.1	○	245
実施例 10	90 / 10	79.9	42.2	○	230
比較例 4	60 / 40	78.8	9.0	×	241
比較例 5	99.8 / 0.2	72.0	> 60	○	250
比較例 6	99.8 / 0.2	68.8	> 60	○	260
比較例 7	0 / 100	77.9	1.0	×	221

【表3】

	(メタ) アクリル酸含量*1 (重量%)	ポリビニルピロリドン添加量*2 (重量部)	残存率 (%)	凝集力 (分)	粘着性	皮膚透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例11	5	0	57.5	57.1	○	225
実施例12	10	0	56.4	48.3	○	237
実施例13	5	0	53.4	56.5	○	241
実施例14	10	0	52.4	46.6	○	248
実施例15	10	11	74.3	39.4	○	231
実施例16	10	25	76.4	32.5	○	244
実施例17	10	43	65.0	29.1	○	240
比較例8	0	0	39.5	>60	○	232
比較例9	15	0	31.2	40.4	○	211
比較例10	15	0	29.8	41.3	○	207
比較例11	10	67	50.1	3.2	×	231

*1: (メタ) アクリル酸アルキルエステルと (メタ) アクリル酸を必須成分として
共重合させてなる共重合体中における、(メタ) アクリル酸の含量を表す。

*2: 共重合体100重量部に対する、ビニルピロリドンの単独重合体の添加量を表す。

【表4】

	残存率 (%)	凝集力 (分)	粘着性	皮膚透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 18	83.7	>60	○	241
実施例 19	84.1	59.3	○	235
実施例 20	82.8	49.6	○	255
実施例 21	82.0	52.3	○	231
実施例 22	80.1	49.8	○	262
実施例 23	80.2	52.1	○	248
実施例 24	79.4	39.9	○	209
実施例 25	75.9	42.3	○	221
実施例 26	81.3	51.6	○	233
実施例 27	83.5	50.4	○	220
実施例 28	81.4	47.7	○	261
実施例 29	79.5	50.9	○	254
実施例 30	74.8	45.1	○	242
実施例 31	77.4	49.7	○	261
実施例 32	75.1	52.3	○	232
実施例 33	74.0	47.6	○	217
比較例 12	74.8	10.4	×	270
比較例 13	68.8	>60	○	250
比較例 14	74.1	2.4	×	280
比較例 15	68.8	>60	○	250

【表5】

	共 重 合 体 a / b (重量%)	残存率 (%)	凝集力 (分)	粘着性	皮膚透過性 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 34	95 / 5	84.3	50.8	○	222
実施例 35	98 / 2	86.0	>60	○	259
実施例 36	99 / 1	80.7	>60	○	237
実施例 37	75 / 25	80.6	24.1	○	255
実施例 38	80 / 20	79.7	28.0	○	208
実施例 39	85 / 15	80.9	35.6	○	278
実施例 40	90 / 10	81.7	38.9	○	219
実施例 41	95 / 5	85.6	43.8	○	268
実施例 42	98 / 2	88.9	>60	○	279
実施例 43	99 / 1	84.2	>60	○	224
比較例 16	0 / 100	77.4	1.0	×	229
比較例 17	60 / 40	80.1	4.6	×	250
比較例 18	99.8 / 0.2	70.2	>60	○	232
比較例 19	99.8 / 0.2	72.0	>60	○	234

上記表から明らかなように、この発明の範囲に属する実施例の経皮吸収剤は、いずれも良好なアスピリン保存安定性を示すことが認められる。また、実施例の経皮吸収剤の薬物皮膚透過性は比較例の剤のそれと比べ何ら遜色ないことが認められる。

【0144】

【発明の効果】この発明により、鎮痛剤として、副作用が少なく、薬効持続性が優れ、かつ使い勝手がよく、保

存安定性が良好なアスピリン含有経皮吸収剤を提供することができる。

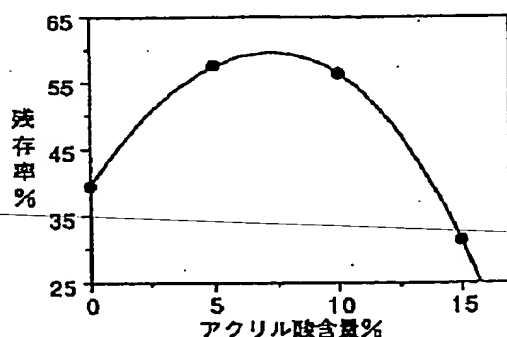
【図面の簡単な説明】

【図1】アクリル酸含量と残存率の関係を示すグラフである。

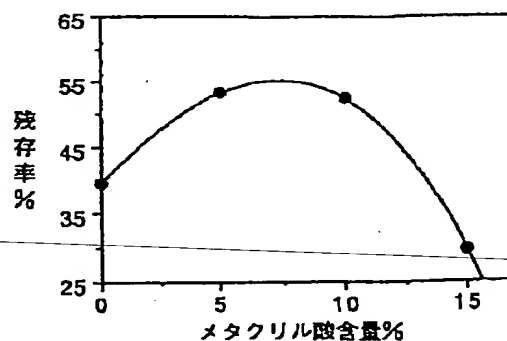
【図2】メタクリル酸含量と残存率の関係を示すグラフである。

【図3】Franz タイプの拡散セルを示す斜視図である。

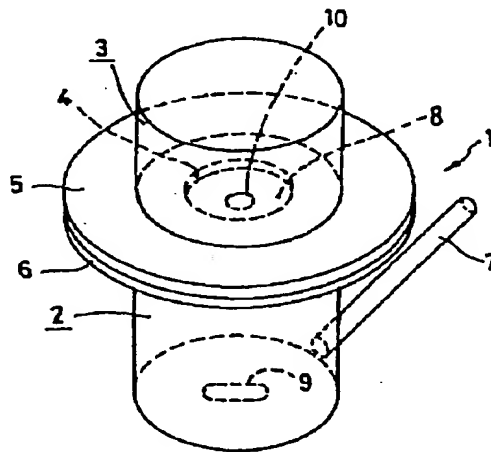
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

C 0 9 J 7/02

識別記号

J J W

J K E

庁内整理番号

6770-4 J

6770-4 J

F I

技術表示箇所